

Multiple Sklerose

Modul 7: Molekulare Biomarker

Prof. Dr. med. Wolfgang Brück, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Dresden

VNR: 2760909007881340016 | Gültigkeitsdauer: 30.05.2018 – 30.05.2019

1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch eine entzündliche Demyelinisierung und Neurodegeneration im zentralen Nervensystem (ZNS) charakterisiert ist. Die Erkrankung weist eine große Heterogenität bzgl. der radiologischen und histopathologischen Veränderungen, des klinischen Erscheinungsbildes und Verlaufs sowie des Therapieansprechens auf [Sospedra und Martin 2016]. Daher ist es von großer Bedeutung, spezifische Merkmale zu kennen, die die Diagnose und Prognose erleichtern und eine Einschätzung des Therapieansprechens und Nebenwirkungsrisikos erlauben. Derzeit spielen die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelte Läsionslast im ZNS sowie klinische Merkmale, z. B. die Schubrate und Behinderungsprogression, eine wichtige Rolle [Vermersch et al. 2016]. Allerdings ist eine Quantifizierung und Standardisierung dieser Merkmale zwar in größeren Patientengruppen, aber nicht beim individuellen Patienten möglich.

Molekulare Biomarker sind hingegen gut quantifizierbar und können MRT- und klinische Merkmale hervorragend ergänzen. Biomarker der MS kommen aufgrund der ursächlichen Pathomechanismen aus den Bereichen der Immunologie und Neurobiologie. Obwohl in den letzten Jahren die Bedeutung molekularer Biomarker zunehmend erkannt wurde, ist deren Validierung ein langwieriger Prozess, sodass bisher nur wenige Biomarker routinemäßig in der klinischen Praxis angewendet werden [Comabella und Montalban 2014]. Die Anzahl potenzieller Biomarker, die sich in den unterschiedlichen Stadien der Erprobung befinden, ist jedoch aussichtsreich.

Die vorliegende Fortbildung beschreibt die Eigenschaften, die ein idealer Biomarker bei der MS besitzen sollte, sowie Herausforderungen, die sich bei der Etablierung neuer Biomarker ergeben. Es werden darüber hinaus klinisch relevante und vielversprechende Biomarker aus dem Blut und Liquor vorgestellt, die bei der MS-Diagnose und -Prognose sowie der Beurteilung von Therapieansprechen und -nebenwirkungen von Nutzen sind.

2. Was zeichnet einen idealen MS-Biomarker aus?

Ein Biomarker wird definiert als ein Merkmal, das objektiv gemessen und beurteilt werden kann und als Indikator für normale biologische Prozesse, pathologische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine Therapie dient [Biomarkers Definitions Working Group 2001]. Idealerweise handelt es sich hierbei um ein binäres System, d. h. um ein Merkmal, das bei Personen mit einer bestimmten Erkrankung vorhanden ist und bei Gesunden oder Personen mit einer anderen Erkrankung fehlt oder umgekehrt. Bei einer

Verschlechterung bzw. Verbesserung der Erkrankung sollte die Konzentration des Biomarkers entsprechend zu- oder abnehmen [Comabella und Montalban 2014]. Zu den weiteren Eigenschaften eines idealen Biomarkers zählt eine für den Patienten sichere und möglichst einfache Nachweisbarkeit, im besten Fall handelt es sich um eine nicht-invasive Methode. Das analytische Nachweisverfahren sollte eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit aufweisen und gleichzeitig schnell, einfach und kostengünstig sein, um eine flächendeckende Umsetzung zu gewährleisten.

Dabei sollte das Ergebnis der Nachweismethode unempfindlich gegenüber systematischen Einflussfaktoren wie der Probengewinnung, -verarbeitung und -lagerung sein [Comabella und Montalban 2014].

Neben den typischen klinischen Merkmalen einer Erkrankung werden häufig sogenannte *Imaging*-Biomarker mithilfe von bildgebenden Verfahren genutzt. Bei der MS liefert beispielsweise die MRT Informationen über die Größe, Anzahl, Alter und Entstehung von Läsionen im ZNS und spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung sowie dem Therapie-Monitoring [Filippi et al. 2016, Thompson et al. 2018, Vermersch et al. 2016]. In Zukunft könnte auch die Messung der Hirnatrophie an Bedeutung gewinnen, wenn sie am individuellen Patienten möglich wird. Von den *Imaging*-Biomarkern werden die molekularen Biomarker unterschieden, welche DNA, RNA und Proteine umfassen. Für die DNA als molekularem Marker spricht eine

weniger anspruchsvolle Handhabung sowie eine einfachere und günstigere Nachweisbarkeit. Demgegenüber stellen RNA und Proteine quantitative Merkmale dar, die im Gegensatz zur DNA für eine Verlaufsbeobachtung geeignet sind. Auf dem Gebiet der MS sind derzeit alle etablierten molekularen Biomarker Proteine, wobei es sich überwiegend um Antikörper handelt [Comabella und Montalban 2014].

Für den Nachweis molekularer Biomarker ist die Entnahme einer Probe vom Patienten erforderlich. Bei der MS eignen sich hierfür insbesondere die Körperflüssigkeiten Blut und Liquor, die unterschiedliche Vor- und Nachteile bieten (Tabelle 1) [Zetterberg und Teunissen 2017]. Da es sich bei der Blutentnahme um den weniger invasiven Eingriff handelt, sollte bei der Validierung neuer molekularer Biomarker geprüft werden, ob ein Nachweis im Serum oder Plasma ebenso gut geeignet ist wie im Liquor [Comabella und Montalban 2014].

Tabelle 1: Vor- und Nachteile des Nachweises von Biomarkern im Blut und Liquor; modifiziert nach [Zetterberg und Teunissen 2017].

	Blut	Liquor
Vorteil	Sichere, schnelle und einfache Entnahme	Spiegelt am besten die Prozesse im ZNS wider
Nachteil	Spiegelt nicht unbedingt Veränderungen im ZNS wider	Belastung durch die invasive Lumbalpunktion

3. Herausforderungen bei der Etablierung von Biomarkern

Bei der Entwicklung und Etablierung neuer Biomarker müssen zum einen die oben genannten Eigenschaften eines idealen Biomarkers berücksichtigt werden, zum anderen gilt es, einige zusätzliche Schwierigkeiten zu überwinden, die im Folgenden beschrieben werden.

Sensitivität und Spezifität sind zwei zentrale Kennzahlen von Biomarkern. Dabei beschreibt die Sensitivität den Anteil richtig positiver Testergebnisse unter den Personen, die tatsächlich von der Erkrankung betroffen sind. Die Spezifität hingegen

bezeichnet den Anteil richtig negativer Resultate unter den nicht erkrankten Personen (Abbildung 1) [Altman und Bland 1994a]. Da eine hohe Sensitivität in der Regel zu Lasten der Spezifität geht und umgekehrt, ist es von großer Bedeutung, solche Biomarker zu identifizieren, die eine zufriedenstellende Balance beider Eigenschaften erreichen. Weitere wichtige Kennzahlen sind der positive und der negative prädiktive Wert eines Biomarkers. Diese geben den Anteil an Patienten mit einem positiven bzw. negativen Testergebnis an, die korrekt diagnostiziert werden (Abbildung 1) [Altman und Bland 1994b].

	Krankheit liegt vor	Krankheit liegt nicht vor	
Positives Testergebnis	Richtig positiv (RP)	Falsch positiv (FP)	Positiver prädiktiver Wert (PPW) = $\frac{RP}{RP + FP}$
Negatives Testergebnis	Falsch negativ (FN)	Richtig negativ (RN)	Negativer prädiktiver Wert (NPW) = $\frac{RN}{RN + FN}$
	Sensitivität = $\frac{RP}{RP + FN}$	Spezifität = $\frac{RN}{FP + RN}$	

Abbildung 1: Darstellung der Sensitivität und Spezifität sowie des positiven und negativen prädiktiven Werts eines Biomarkers am Beispiel erkrankter und nicht erkrankter Testpersonen; modifiziert nach [Kayser et al. 2014].

Häufig stehen für den Nachweis molekularer Biomarker verschiedene analytische Methoden zur Verfügung. Die Verwendung unterschiedlicher Nachweisverfahren kann jedoch zu ungleichen Testergebnissen führen und die Aussagekraft des Biomarkers damit stark einschränken. Dass bereits der Austausch einzelner Komponenten bei derselben Nachweismethode die Resultate verändern kann, wird am Beispiel von Interleukin (IL)-21 deutlich, welches als Biomarker für das Risiko einer sekundären Autoimmunität nach Alemtuzumab-Therapie getestet wurde [Jones et al. 2009]. In diesem Fall konnte bei Verwendung anderer ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)-Kits zur Konzentrationsbestimmung von IL-21 im Serum kein prädiktiver Zusammenhang mehr gefunden werden [Azzopardi et al. 2014]. Bei der Entwicklung von molekularen Biomarkern ist eine Validierung mit unterschiedlichen Nachweismethoden somit erforderlich.

Erste Untersuchungen zu neuen Biomarkern finden in der Regel in kleinen Patientengruppen statt, an die sich eine Bestätigung der Biomarker-Kandidaten in großen, unabhängigen Kohorten anschließt. Diese Übertragung der Ergebnisse auf große Popula-

tionen gelingt jedoch nicht immer. Beispielsweise wurden Anti-MOG (Myelin-Oligodendrozyten- Glykoprotein)- und Anti-MBP (basisches Myelinprotein, engl.: *myelin basic protein*)-Antikörper in einer Studie mit 103 Patienten als Prädiktoren für die Entwicklung einer MS nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis identifiziert [Berger et al. 2003]. In einer anschließenden Studie mit 462 Teilnehmern konnte dies jedoch nicht bestätigt werden [Kuhle et al. 2007]. Ähnliches zeigte sich für den Anti-KIR4.1-Antikörper [Brickshawana et al. 2014], der zuvor als Biomarker für die MS-Diagnose vorgeschlagen worden war [Srivastava et al. 2012].

Aufgrund der beschriebenen Herausforderungen bei der Etablierung neuer Biomarker ist eine sorgfältige Validierung potenzieller Kandidaten essenziell. Dabei sollte die Robustheit des Nachweisverfahrens überprüft und die Gültigkeit der Ergebnisse in großen Patientenkollektiven bestätigt werden. Als Folge davon ist der Validierungsprozess oft langwierig und dauert in der Regel zwischen fünf und 15 Jahren [Vermersch et al. 2016]. Eine Erweiterung des Repertoires an Biomarkern für die MS erfolgt daher bislang nur langsam.

4. Molekulare Biomarker für die MS-Diagnose

Molekulare Biomarker können die MRT- und klinischen Marker in verschiedenen Phasen der MS-Erkrankung ergänzen. Hierzu zählt die Diagnose und Prognose sowie das Ansprechen auf verlaufsmodifizierende Therapien und das Auftreten von Nebenwirkungen. Biomarker, die sich für die MS-Diagnose eignen sollen, müssen es ermöglichen, zwischen Patienten mit MS und Gesunden bzw. anderen Erkrankungen zu differenzieren.

4.1. Oligoklonale Banden

Seit längerem ist bekannt, dass oligoklonale Banden (OKB) bei der Analyse des Liquors (mittels isoelektrischer Fokussierung) von MS-Patienten auftreten. Sie entstehen durch Immunglobulin G (IgG) und M (IgM), das von Plasmazellen im ZNS produziert wird [Wilson 2012]. Bei mehr als 95 % der MS-Patienten sind OKB im Liquor, zumeist nicht jedoch im Serum, nachweisbar [Link und Huang 2006]. Allerdings sind OKB nicht MS-spezifisch und können auch bei anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen auftreten. Wenn aber andere Diagnosen ausgeschlossen sind, unterstützen OKB die Diagnose MS. Sie wurden bereits 1983 als diagnostisches Kriterium bei der MS eingeführt und stellen damit den ersten Biomarker dieser Erkrankung dar [Poser et al. 1983]. Nachdem OKB zwischenzeitlich nicht für die Diagnosestellung nach den McDonald-Kriterien herangezogen wurden, sind sie in der aktualisierten Fassung von 2017 erneut Teil des Diagnose-Algorithmus. So indiziert die Detektion von OKB bei Patienten mit typischem klinisch-isoliertem Syndrom (KIS)

und klinischem oder magnettomografischem Nachweis der örtlichen Dissemination die MS-Diagnose quasi als Parameter der zeitlichen Dissemination. In diesem Fall ersetzen die OKB den Nachweis der zeitlichen Dissemination [Thompson et al. 2018]. OKB sind damit ein etablierter Biomarker mit Bedeutung für die MS-Diagnose.

4.2. IgG-Index

Der IgG-Index beschreibt das Verhältnis des Liquor/Serum-Quotienten von IgG zum Liquor/Serum-Quotienten des Referenzproteins Albumin. Ein Wert $> 0,7$ ist ein Indikator für eine gesteigerte intrathekale B-Zell-Antwort und weist somit auf das Vorliegen einer MS hin [Comabella und Montalban 2014]. Etwa 70 % der MS-Patienten haben einen erhöhten IgG-Index. Damit ist die Sensitivität dieses Biomarkers jedoch geringer als die der OKB [Link und Huang 2006]. Darüber hinaus tritt ein erhöhter IgG-Index selten bei MS-Patienten ohne OKB auf. Dennoch zählt der IgG-Index zu den etablierten Biomarkern der MS-Diagnose und wird regelmäßig im Zuge der Liquor-Diagnostik bestimmt.

4.3. Masern-Röteln-Varizella-Zoster-Reaktion

Werden im Liquor Antikörper gegen die neurotrophen Viren Masernvirus, Rötelnvirus und *Varizella-Zoster-Virus* (VZV) detektiert, lässt dies auf eine polyspezifische intrathekale B-Zell-Antwort schließen. Eine Bestimmung der Masern-Röteln-*Varizella-Zoster* (MRZ)-Reaktion zählt daher zu den empfohlenen Maßnahmen bei

Verdacht auf eine MS [DGN 2014]. Brettschneider und Kollegen zeigten zudem, dass eine MRZ-Reaktion signifikant häufiger bei Patienten mit einer Konversion vom KIS zur MS nachweisbar ist als bei Patienten, die keine klinisch gesicherte MS entwickeln [Brettschneider et al. 2009].

4.4. Anti-Aquaporin-4-Antikörper

Aquaporin-4 ist ein Wasserkanalprotein, das im ZNS von Astrozyten exprimiert wird und wesentlich an der Regulation der Wasser-Homöostase im ZNS beteiligt ist [Mitsdoerffer et al. 2013]. Antikörper gegen dieses Protein sind bei etwa 75 % der Patienten mit einer *Neuromyelitis optica*-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) nachweisbar, nicht jedoch bei MS-Patienten [Wingerchuk et al. 2007]. Damit sind Anti-Aquaporin-4-Antikörper beispielhaft für Biomarker mit einer hohen Spezifität. Es handelt sich hierbei um den ersten klinisch etablierten, molekularen Biomarker, der eine Differenzierung zwischen unterschiedlichen inflammatorischen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS ermöglicht. Die Detektion der Anti-Aquaporin-4-Antikörper erfolgt üblicherweise im Serum bei Patienten mit Verdacht auf eine NMOSD [Comabella und Montalban 2014]. Es stehen hierfür unterschiedliche Nachweismethoden zur Verfügung: indirekte Immunfluoreszenz, ELISA, Durchflusszytometrie und zellbasierte Assays. Letztere zeichnen sich durch eine besonders hohe Spezifität und Sensitivität aus und werden daher für den Nachweis von Anti-Aquaporin-4-Antikörpern empfohlen [Kim et al. 2017].

4.5. Anti-MOG-Antikörper

MOG ist ein Myelinprotein, das ausschließlich an der Oberfläche von Myelinscheiden und Membranen der Oligodendrozyten exprimiert wird und ein potenzielles Zielmolekül der Autoimmunreaktion bei demyelinisierenden Erkrankungen darstellt. Anstatt wie zunächst postuliert eignen sich Anti-MOG-Antikörper nicht für die Diagnose oder Prognose der MS, sondern vielmehr für die Differenzialdiagnose. Mit modernsten Nachweismethoden konnte gezeigt werden, dass Anti-MOG-Antikörper u. a. bei einer

Untergruppe pädiatrischer Patienten mit einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), Patienten mit klinischen Symptomen einer NMOSD und Patienten mit insbesondere bilateraler Optikusneuritis vorkommen [Peschl et al. 2017]. Bei der klassischen MS treten hohe Anti-MOG-Antikörper-Titer hingegen nur selten auf, wobei die Frequenz seropositiver MS-Patienten in der Gruppe der pädiatrischen Patienten am höchsten ist. In einer Studie von McLaughlin und Kollegen lag die Prävalenz von Anti-MOG-Antikörpern bei Patienten mit einem ersten klinischen Ereignis im Alter von unter zehn Jahren bei 38,7 %, wohingegen lediglich 4,3 % der Patienten mit einem Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) seropositiv waren [McLaughlin et al. 2009]. Bislang zählen Anti-MOG-Antikörper trotz dieser neuen Erkenntnisse nicht zu den routinemäßig bestimmten Biomarkern in der klinischen Praxis.

4.6. Antinukleäre Antikörper

Bei antinukleären Antikörpern (ANA) handelt es sich um nicht gewebespezifische Autoantikörper gegen Bestandteile des Zellkerns, deren Konzentration im Serum bestimmt wird. Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zählen ANA zu den obligaten Laboruntersuchungen bei der Differenzialdiagnose [DGN 2014]. Dabei weist ein anhaltend hoher Titer auf Kollagenosen wie einen systemischen *Lupus erythematoses* (SLE) hin [Ferreira et al. 2005]. Becker und Kollegen diskutierten jedoch in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung, ob ein positiver ANA-Test ohne klinische Hinweise auf eine Bindegeweberkrankung hilfreich ist und resümierten, dass eine Testung ohne Verdacht wohl überlegt sein sollte [Becker et al. 2017]. Sie schlugen weiterhin vor, erst bei einem positiven ANA-Testergebnis eine Bestimmung der Antikörper gegen doppelsträngige DNA (dsDNA), die ebenfalls typisch für SLE sind, durchzuführen. In der Leitlinie der DGN zählt der Anti-dsDNA-Antikörper-Nachweis hingegen ebenfalls zu den obligaten Laboruntersuchungen für die Differenzialdiagnose [DGN 2014].

5. Molekulare Biomarker für die MS-Prognose

Biomarker für die MS-Prognose können Hinweise auf den Verlauf der Krankheitsaktivität geben und auf die Konversion in eine andere Form der MS hindeuten, beispielsweise vom KIS zur schubförmig-remittierenden MS (*relapsing-remitting MS*; RRMS) oder von RRMS zur sekundär progredienten MS (SPMS).

5.1. Oligoklonale Banden

Der Nachweis von IgG-OKB im Liquor ist mit einer Konversion vom KIS zur MS assoziiert und kann folglich als Biomarker für die MS-Prognose bezeichnet werden. Eine Studie von Tintore und Kollegen mit 1.015 Patienten zeigte beispielsweise, dass IgG-OKB das Risiko einer klinisch gesicherten MS (adjustierte Hazard Ratio: 1,3 [1,0 – 1,8]) und Behinderungsakkumulation (adjustierte Hazard Ratio: 2,0 [1,2 – 3,6]) unabhängig von anderen Faktoren erhöhen [Tintore et al. 2015]. Zudem erwiesen sich IgG-OKB in einer Untersuchung von Kuhle und Kollegen neben der Läsionslast

und dem Alter bei Krankheitsbeginn als stärkster prognostischer Faktor für eine Konversion vom KIS zur MS [Kuhle et al. 2015a]. Eine rezente Studie zeigte auch eine prognostische Bedeutung von IgG-OKB bei der Konversion vom radiologisch isolierten Syndrom (RIS) zum KIS [Matute-Blanch et al. 2018].

OKB können darüber hinaus auch durch eine Produktion von IgM im ZNS entstehen. Diese IgM-OKB wiesen in einigen Studien bisher nur einer spanischen Arbeitsgruppe ebenso auf ein erhöhtes Risiko für die Konversion vom KIS zur MS hin und waren mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert [Ferraro et al. 2013, Villar et al. 2005]. Jedoch gibt es auch Studien, die keine Korrelation der IgM-OKB mit der MS-Prognose zeigen [Frau et al. 2017].

5.2. Chitinase-3-like-1

Bei dem Protein Chitinase-3-like-1 (CHI3L1) handelt es sich um eine Glykosidase, die von Monozyten, Mikroglia und aktivierten Astrozyten sekretiert wird. Der Nachweis erfolgt üblicherweise im Liquor. Cantó und Kollegen zeigten in einer multizentrischen longitudinalen Kohortenstudie mit 813 Teilnehmern, dass die CHI3L1-Konzentration einen unabhängigen Risikofaktor für die Konversion vom KIS zur MS darstellt. Hohe CHI3L1-Spiegel waren zudem mit einer schnelleren Behinderungsprogression assoziiert [Canto et al. 2015]. Zwar ist CHI3L1 derzeit noch nicht klinisch etabliert, es handelt sich jedoch um einen vielversprechenden Kandidaten als Biomarker der MS-Prognose.

5.3. Neurofilamente

Neurofilamente (NF) sind neuronale Zytoskelett-Proteine, die aus einer leichten (engl.: *light*; NFL), einer intermediären (engl.: *medium*; NFM) und einer schweren (engl.: *heavy*; NFH) Kette bestehen. Sie bestimmen den Durchmesser von Axonen und sind am axonalen Transport beteiligt [Kuhle et al. 2017]. Kommt es zu axonalen oder neuronalen Schädigungen, werden NF freigesetzt und sind im Liquor und Blut detektierbar. Für den Nachweis im Blut existiert seit kurzem eine hoch sensitive Methode (SIMOA, engl.: *single-molecule array*), die es erstmals erlaubt, NFL im Serum nachzuweisen. Gegenüber der Detektion mittels ELISA oder Elektrochemilumineszenz (ECL)-basierten Assays zeichnet sich SIMOA durch eine > 25-fach erhöhte analytische Sensitivität aus (SIMOA: 0,62 pg/ml, ECL Assay: 15,6 pg/ml, ELISA: 78,0 pg/ml) [Kuhle et al. 2016]. NFL weisen zudem eine hohe Stabilität auf und sind unempfindlich gegenüber den üblichen Lagerbedingungen, was die Robustheit der Nachweismethoden erhöht [Koel-Simmelink et al. 2014].

Laut einer Studie von Disanto und Kollegen haben MS-Patienten erhöhte NFL-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei eine starke Assoziation der zeitgleich im Liquor und Serum gemessenen Werte besteht [Disanto et al. 2017]. Die Serum-NFL-Menge korreliert darüber hinaus sowohl mit der MRT-Aktivität als auch mit dem Behinderungsgrad und der Hirnatrophierate (Abbildung 2) [Disanto et al. 2017, Kuhle et al. 2017]. Weiterhin eignet sich NFL auch als prognostischer Biomarker für die Konversion vom KIS zur MS [Comabella und Montalban 2014]. Eine rezente Studie zeigte auch eine prognostische Bedeutung von Serum-NFL bei der Konversion vom RIS zum KIS [Matute-Blanch et al. 2018].

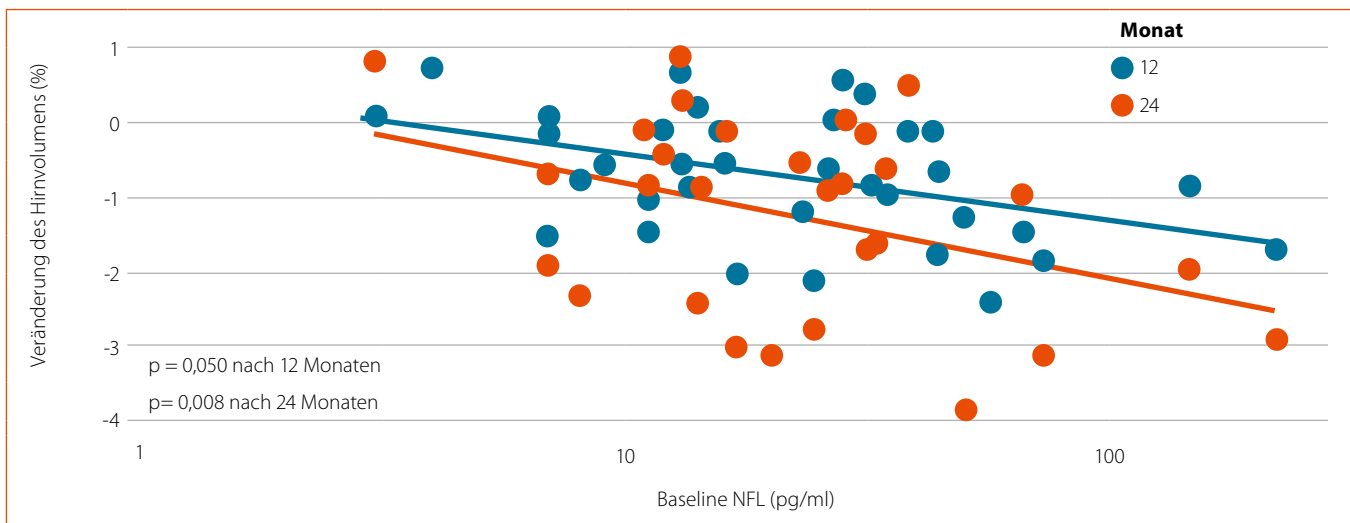


Abbildung 2: Assoziation der Serum-NFL (Neurofilament leichte Kette)-Konzentration zu Studienbeginn mit dem Hirnvolumenverlust bei MS-Patienten nach zwölf und 24 Monaten. n = 42; modifiziert nach [Kuhle et al. 2017].

Insgesamt scheint damit die Bestimmung der NFL-Konzentration, die nicht notwendigerweise eine Lumbalpunktion erfordert, sondern im Blut gemessen werden kann, mit vielen klinischen

und magnetographischen Merkmalen der MS zu korrelieren. Eine zukünftige Etablierung als prognostischer Biomarker in der klinischen Praxis ist demnach denkbar.

6. Molekulare Biomarker für das Monitoring des Therapieansprechens

Dank einer fortschreitenden Aufklärung der Pathomechanismen der RRMS steht heute eine Reihe an verlaufsmodifizierenden Therapien mit spezifischen Wirkmechanismen zur Verfügung. Dennoch sprechen nicht alle Patienten gleichermaßen auf eine Behandlung an. Um jeden Patienten zur richtigen Zeit mit dem richtigen Wirkstoff therapieren zu können, ist es erforderlich, Biomarker für die Vorhersage des Therapieansprechens und zur Überwachung der Wirksamkeit zu kennen.

6.1. Neutralisierende Antikörper gegen Interferon- β

Neutralisierende Antikörper können in Reaktion auf die Verabreichung eines Wirkstoffs gebildet werden und dessen eigentlichen Wirkmechanismus unterbinden. Der Nachweis solcher Antikörper erfolgt dabei im Serum.

Bei einer Therapie mit Interferon (IFN)- β werden neutralisierende Antikörper in Abhängigkeit von der Art des IFN bei bis zu 40 % der Patienten gebildet. Dies erfolgt zumeist während der ersten zwei Behandlungsjahre [Deisenhammer 2009]. Es wurde gezeigt, dass neutralisierende Antikörper gegen IFN- β dessen positive Wirkung auf die jährliche Schubrate, die Behinderungsprogression und die MRT-Aktivität reduzieren [Hegen et al. 2016]. Daher wird bei zwei positiven Testergebnissen innerhalb von drei bis sechs Monaten eine Therapieumstellung empfohlen [Polman et al. 2010]. Neutralisierende Antikörper gegen IFN- β stellen somit einen prognostischen Biomarker für schlechtes Therapieansprechen dar.

Ein indirekter Biomarker für die biologische Aktivität von IFN- β ist das Myxovirus Resistenz Protein A (MxA), ein selektiv durch IFN- β induziertes antivirales Protein [Hegen et al. 2016]. Der Nachweis erfolgt in diesem Fall über die Expression der MxA-mRNA in Blutzellen. Wurden bei einem Patienten neutralisierende Antikörper gegen IFN- β mit einem niedrigen bis mittleren Titer festgestellt, so kann als zusätzliche Information die MxA-Menge bestimmt werden. Bei einem niedrigen MxA-Spiegel, d. h. bei einer niedrigen IFN- β -Bioverfügbarkeit, sollte eine Therapieumstellung erwogen werden [Polman et al. 2010].

6.2. Neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab

Auch bei einer Therapie mit Natalizumab, dem monoklonalen Antikörper gegen das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin auf Leukozyten, können neutralisierende Antikörper gebildet werden. So werden bei durchschnittlich 6 % der mit Natalizumab behandelten Patienten mindestens einmal neutralisierende Antikörper nachgewiesen. In > 90 % der Fälle entstehen diese während der ersten drei Behandlungsmonate [Hegen et al. 2016]. Die neutralisierenden Antikörper senken den Serumspiegel von Natalizumab und sind bei andauernder Präsenz mit einer verringerten Wirksamkeit der Therapie verbunden. Beispielsweise zeigte eine Studie von Vennegoor und Kollegen eine Assoziation hoher neutralisierender Antikörper-Titer mit dem Auftreten von Schüben und Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT (Abbildung 3) [Vennegoor et al. 2013].

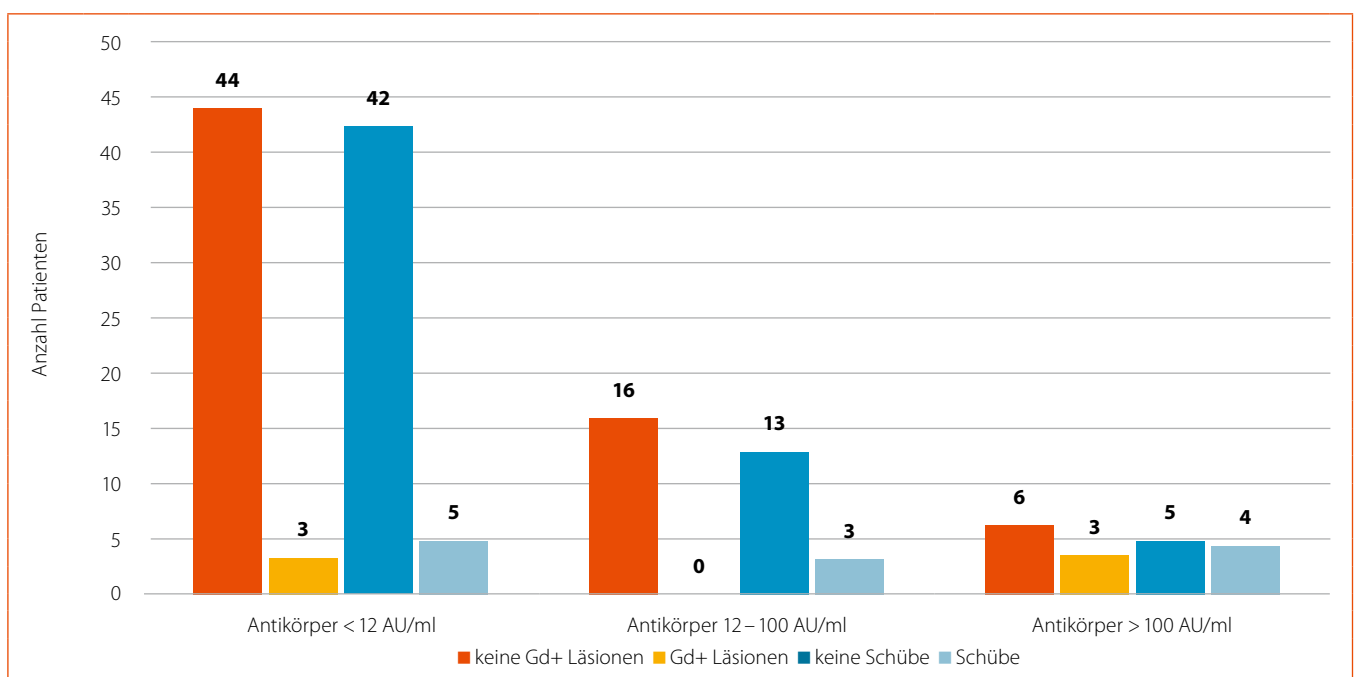


Abbildung 3: Patienten mit hohen neutralisierenden Antikörper-Titern gegen Natalizumab 24 Wochen nach Behandlungsbeginn haben eine größere Wahrscheinlichkeit, im ersten Jahr einen Schub zu erleiden und Gadolinium-anreichernde (Gd+) Läsionen zu entwickeln; modifiziert nach [Vennegoor et al. 2013].

Zwar gibt es derzeit keine Leitlinienempfehlungen für die routinemäßige Nutzung neutralisierender Antikörper gegen Natalizumab als prognostische Biomarker für das Therapieansprechen, doch Hegen und Kollegen empfehlen, einen entsprechenden Test innerhalb von drei bis vier Monaten nach Therapiebeginn (in nahezu allen Fällen bilden sich die Antikörper innerhalb der ersten vier bis sechs Monate) und beim Auftreten von Schüben durchzuführen [Hegen et al. 2016]. Da die neutralisierenden Antikörper zudem mit dem Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen assoziiert sind, stellen sie zugleich einen Biomarker für Therapie-Nebenwirkungen dar [Calabresi et al. 2007].

6.3. Neurofilament leichte Kette

Biomarker, die eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität bei RRMS-Patienten zeigen, können wichtige Hinweise für das Therapieansprechen liefern. Da die Freisetzung von NFL mit dem Auftreten von Axonschäden zusammenhängt und die NFL-Konzentration mit der Krankheitsaktivität korreliert, könnte das Protein ein solcher Biomarker für das Therapieansprechen sein. Verschiedene Studien zeigten bereits eine durchschnittliche Abnahme der NFL-Menge im Liquor von MS-Patienten in Folge einer Therapie mit Natalizumab [Gunnarsson et al. 2011], Fingolimod [Kuhle et al. 2015b], Mitoxantron oder Rituximab [Axelsson et al. 2014]. Gunnarsson und Kollegen beobachteten beispielsweise sechs bis zwölf Monate nach Beginn der Natalizumab-Therapie einen Rückgang der NFL-Spiegel etwa auf das Niveau von gesunden Kontrollen [Gunnarsson et al. 2011]. Die

Behandlung mit Fingolimod führte gemäß einer Studie von Kuhle und Kollegen ebenfalls nach zwölf Monaten zu einem signifikanten Rückgang der NFL-Konzentration im Liquor, wohingegen in der Placebo-Gruppe keine signifikante Änderung auftrat [Kuhle et al. 2015b]. Auch im Serum wurde eine Abnahme der NFL-Konzentration nach Behandlung mit verlaufsmodifizierenden Therapien, darunter Natalizumab, Fingolimod und Mitoxantron, beobachtet [Amor et al. 2014, Novakova et al. 2017c].

6.4. C-X-C-Motiv-Chemokin-13

Das C-X-C-Motiv-Chemokin-13 (CXCL13) zählt zu den potentesten B-Zell-Chemoattraktanten und ist bei der MS wesentlich an der Rekrutierung von B-Zellen ins ZNS beteiligt. Folglich konnten erhöhte Mengen an CXCL13 im Liquor von MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gemessen werden. Zudem wurde eine Korrelation erhöhter CXCL13-Konzentrationen mit der Krankheitsaktivität gezeigt [Khademi et al. 2011]. In einer Untersuchung von Novakova und Kollegen wiesen Patienten mit einer Natalizumab-Therapie niedrigere CXCL13-Werte auf als Patienten, die eine IFN- β -Therapie erhielten [Novakova et al. 2017a]. In einer weiteren Studie wurde außerdem eine Reduktion der CXCL13-Spiegel nach einer Umstellung von IFN- β , Glatirameracetat oder Teriflunomid auf Fingolimod beobachtet [Novakova et al. 2017b]. Diesen Ergebnissen nach könnte CXCL13 ein geeigneter Biomarker für die Wirksamkeit von MS-Therapien sein. Derzeit findet er jedoch noch keine klinische Anwendung.

7. Molekulare Biomarker für Therapie-Nebenwirkungen

Neben dem klinischen Ansprechen ist die Verträglichkeit ein entscheidendes Kriterium für den Erfolg einer Therapie. Dabei können molekulare Biomarker ein wichtiges Hilfsmittel zur Vorhersage und zur Überwachung von Nebenwirkungen darstellen.

7.1. Anti-Varizella-Zoster-Virus-Antikörper

Antikörper gegen das VZV sind ein etablierter Biomarker für Nebenwirkungen verschiedener RRMS-Therapien. So ist aufgrund der veränderten Immunreaktion bei einigen immunmodulierenden Therapien das Risiko herpetischer Infektionen erhöht [Arvin et al. 2015, Cook et al. 2016, Tuohy et al. 2015]. Zur Vermeidung einer VZV-Reaktivierung im Therapieverlauf sollte deshalb vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod, Alemtuzumab und Cladribin bei Patienten ohne vorherige Windpockenerkrankung oder Impfung der Anti-VZV-Antikörper-Titer im Serum bestimmt werden [Rote Liste 2018]. Im Falle eines seronegativen Status sollte eine Impfung durchgeführt und der Therapiebeginn zum vollständigen Aufbau des Impfschutzes um vier bis sechs Wochen verschoben werden. Für eine Behandlung mit Alemtuzumab

wird zudem für alle Patienten eine prophylaktische Gabe von Antiherpetika empfohlen. Bei einer Cladribin-Therapie sollte bei einem Absinken der Lymphozytenzahl unter 200/ μ l für die Dauer der Grad-4-Lymphopenie eine Herpesprophylaxe erwogen werden [Rote Liste 2018].

7.2. Anti-John-Cunningham-Virus-Antikörper

Antikörper gegen das John-Cunningham-Virus (JCV) werden im Serum oder Plasma nachgewiesen und stellen einen Risikofaktor für die Entstehung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei der Therapie mit Natalizumab dar. Das PML-Risiko wird zudem durch eine vorherige immunsuppressive Therapie und die Dauer der Natalizumab-Behandlung erhöht [Bloomgren et al. 2012]. Anti-JCV-Antikörper-positive Patienten ohne vorherige immunsuppressive Therapie werden zur PML-Risikoabschätzung zusätzlich entsprechend dem Anti-JCV-Antikörper-Index (Äquivalent zur Stärke der ELISA-Reaktion) differenziert (Abbildung 4) [Plavina et al. 2014]. Demnach steigt bei Patienten mit einem Indexwert $> 1,5$ das Risiko, eine PML zu entwickeln,

erheblich an [Rote Hand Brief 2016]. Eine engmaschige Überwachung und gegebenenfalls Umstellung der Therapie sind in diesem Fall angebracht. Damit stellen Anti-JCV-Antikörper einen etablierten und wichtigen Biomarker bei der Natalizumab-The-

rapie dar. Sie bieten jedoch keine absolute Sicherheit bei der PML-Voraussage und erlauben keine PML-Risikoabschätzung bei anderen Therapien.

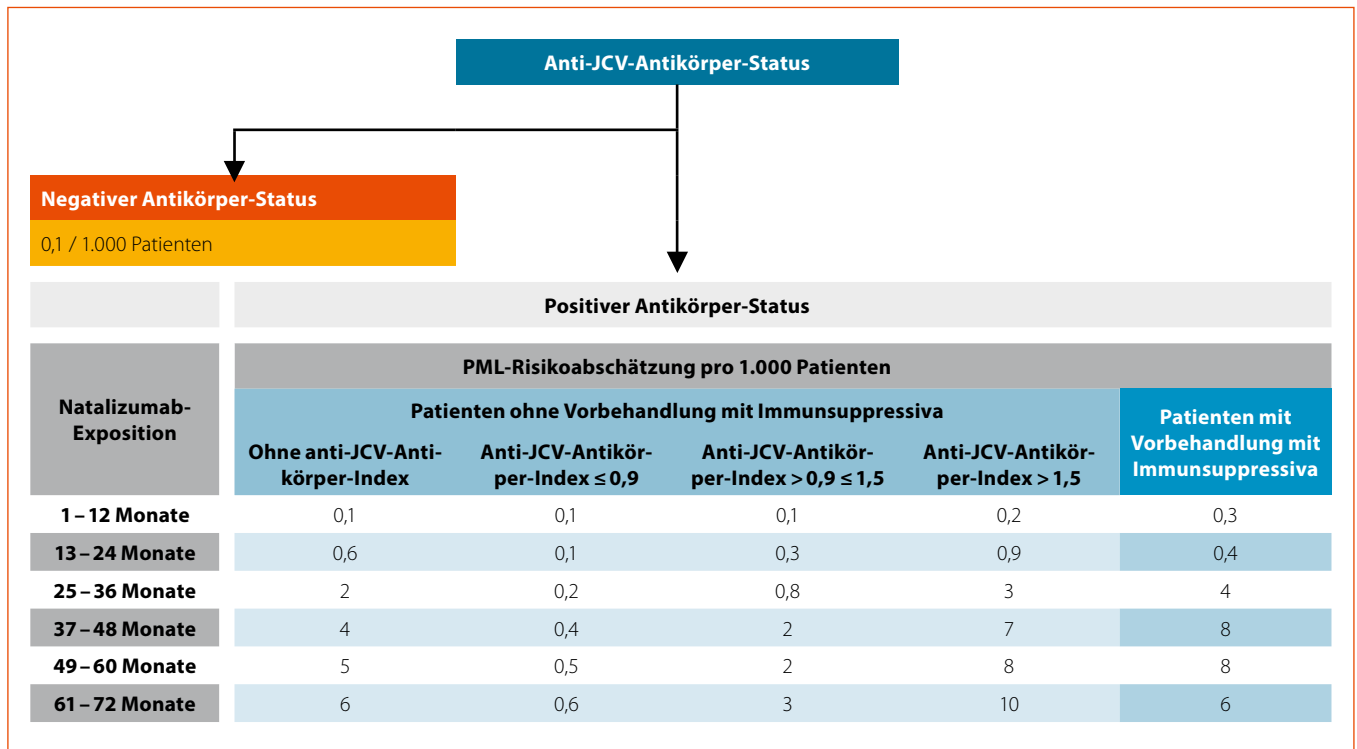


Abbildung 4: Anti-JCV-Antikörper als molekularer Biomarker für die Risikoabschätzung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei der Therapie mit Natalizumab. Der Anti-JCV-Antikörper-Index ist ein Äquivalent des Antikörper-Titers; modifiziert nach [Rote Hand Brief 2016].

7.3. L-Selektin-Expression

Bei L-Selektin (CD62L) handelt es sich um ein Adhäsionsmolekül auf der Zelloberfläche von Lymphozyten. Der Anteil der CD62L-exprimierenden CD4+ T-Zellen an peripheren mononukleären Blutzellen ist ein weiterer Biomarker-Kandidat für das PML-Risiko bei der Therapie mit Natalizumab. Schwab und Kollegen stellten beispielsweise eine Korrelation der CD62L-Werte mit dem JCV-Serostatus sowie dem JCV-Index fest. Darüber hinaus erhöhte in dieser Studie mit 17 Prä-PML-Patienten und 1.410

Kontroll-Patienten ein niedriger CD62L-Anteil das Risiko, eine PML zu entwickeln, um das 55-Fache [Schwab et al. 2016]. Eine andere Studie mit 21 Natalizumab-behandelten PML-Patienten und 104 Natalizumab-behandelten Kontrollen konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem CD62L-Wert und dem PML-Risiko zeigen [Lieberman et al. 2016]. Eine weitere umfassende Validierung ist in diesem Falle notwendig, um die Eignung von CD62L als Biomarker für die Therapie-Nebenwirkung aufzuklären.

8. Fazit

Molekulare Biomarker ermöglichen individuelle Entscheidungen und sind ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer personalisierten Therapie. Dabei ist ein idealer Biomarker durch eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie eine einfache, kostengünstige, reproduzierbare und nicht-invasive Nachweismethode charakterisiert. Derzeit können die Diagnose und Prognose der MS sowie die Überwachung des Therapieansprechens und das Abschätzen des Nebenwirkungsrisikos mithilfe einiger etablierter Biomarker erleichtert werden. Hierzu zählen oligoklonale Banden und der IgG-Index, Anti-Aquaporin-4-Antikörper, neutralisierende Antikörper gegen IFN- β und Natalizumab sowie Anti-JCV- und

Anti-VZV-Antikörper. Darüber hinaus gibt es vielversprechende Biomarker-Kandidaten wie NFL und CHI3L, die in weiteren Studien validiert werden müssen. Um die Anwendung von Biomarker-Kandidaten in der klinischen Praxis zu fördern, sind jedoch langfristige Studien in großen Kohorten notwendig. Trotz dieser ersten Erfolge fehlen bislang Biomarker, die eine zuverlässige Vorhersage des Therapieansprechens noch vor Behandlungsbeginn und damit eine individualisierte Therapie ermöglichen. Es besteht daher weiterhin ein Bedarf an der Entwicklung neuer Biomarker auf dem Gebiet der MS.

9. Literatur

- Altman DG und Bland JM. Diagnostic tests 1: Sensitivity and specificity. *Bmj* 1994a;308(6943):1552
- Altman DG und Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *Bmj* 1994b;309(6947):102
- Amor S, van der Star BJ, Bosca I, et al. Neurofilament light antibodies in serum reflect response to natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(10):1355–62
- Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015;72(1):31–9
- Axelsson M, Malmestrom C, Gunnarsson M, et al. Immunosuppressive therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(1):43–50
- Azzopardi L, Thompson SA, Harding KE, et al. Predicting autoimmunity after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(7):795–8
- Becker J, Geffken M, Diehl RR, et al. Choosing wisely? Multiple sclerosis and laboratory screening for autoimmune differential diagnoses. *Neurology International Open* 2017;01(04):E256–E63
- Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003;349(2):139–45
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89–1095
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366(20):1870–80
- Brettschneider J, Tumani H, Kiechle U, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One* 2009;4(11):e7638
- Brickshawana A, Hinson SR, Romero MF, et al. Investigation of the KIR4.1 potassium channel as a putative antigen in patients with multiple sclerosis: a comparative study. *Lancet Neurol* 2014;13(8):795–806
- Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69(14):1391–403
- Canto E, Tintore M, Villar LM, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015;138(Pt 4):918–31
- Comabella M und Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2014;13(1):113–26
- Cook S, Leist T, Comi G, et al. Cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis of infections in association with severe lymphopenia. ECTRIMS, London, UK, 2016. <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146475/stuart.cook.cladribine.tablets.in.the.treatment.of.patients.with.multiple.html?f=m1>, abgerufen am 29.01.2018
- Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs* 2009;23(5):379–96
- DGN. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2014. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 18.01.2018
- Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017;81(6):857–70
- Ferraro D, Simone AM, Bedin R, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome. *J Neuroimmunol* 2013;257(1–2):76–81
- Ferreira S, D’Cruz DP und Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005;44(4):434–42
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15(3):292–303
- Frau J, Villar LM, Sardu C, et al. Intrathecal oligoclonal bands synthesis in multiple sclerosis: is it always a prognostic factor? *J Neurol* 2017; 10.1007/s00415–017–8716–4
- Gunnarsson M, Malmestrom C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol* 2011;69(1):83–9
- Hegen H, Auer M und Deisenhammer F. Predictors of response to multiple sclerosis therapeutics in individual patients. *Drugs* 2016;76(15):1421–45
- Jones JL, Phuah CL, Cox AL, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009;119(7):2052–61
- Kayser FH, Böttger EC, Haller O, et al. Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag, 2014
- Khademi M, Kockum I, Andersson ML, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler* 2011;17(3):335–43
- Kim S-M, Kim S-J, Lee HJ, et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(7):265–89
- Koel-Simmelink MJ, Vennegoor A, Killestein J, et al. The impact of pre-analytical variables on the stability of neurofilament proteins in CSF, determined by a novel validated SinglePlex Luminex assay and ELISA. *J Immunol Methods* 2014;402(1–2):43–9
- Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356(4):371–8
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 2015a;21(8):1013–24
- Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015b;84(16):1639–43
- Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(10):1655–61
- Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, et al. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology* 2017;88(9):826–31
- Lieberman LA, Zeng W, Singh C, et al. CD62L is not a reliable biomarker for predicting PML risk in natalizumab-treated R-MS patients. *Neurology* 2016;86(4):375–81
- Link H und Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006;180(1–2):17–28
- Matute-Blanch C, Villar LM, Alvarez-Cermeno JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain* 2018; 10.1093/brain/awy021
- McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol* 2009;183(6):4067–76
- Mitsdoerffer M, Kuchroo V und Korn T. Immunology of neuromyelitis optica: a T cell-B cell collaboration. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1283:57–66
- Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurochem* 2017a;141(2):296–304
- Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017b;23(1):62–71
- Novakova L, Zetterberg H, Sundstrom P, et al. Monitoring disease activity in

- multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology* 2017c;89(22):2230–7
- Peschl P, Bradl M, Hoftberger R, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: Deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol* 2017;8:529
- Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76(6):802–12
- Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9(7):740–50
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227–31
- Rote Hand Brief. Natalizumab (Tysabri): Aktualisierung der Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos. 2016
- Rote Liste. 2018. www.rote-liste.de, abgerufen am: 29.01.2018
- Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, et al. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. *Mult Scler* 2016;22(8):1048–60
- Sospedra M und Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016;36(2):115–27
- Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(2):115–23
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162–73
- Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138(Pt 7):1863–74
- Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):208–15
- Vennegoor A, Rispens T, Srijbis EM, et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(5):593–600
- Vermersch P, Berger T, Gold R, et al. The clinical perspective: How to personalise treatment in MS and how may biomarkers including imaging contribute to this? *Mult Scler* 2016;22(2 Suppl):18–33
- Villar LM, Sadaba MC, Roldan E, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005;115(1):187–94
- Wilson HL. B cells contribute to MS pathogenesis through antibody-dependent and antibody-independent mechanisms. *Biologics* 2012;6:117–23
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6(9):805–15
- Zetterberg H und Teunissen C. Fluid biomarkers for disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(13):1660–1

Impressum

Autoren

Prof. Dr. med. Wolfgang Brück

Universitätsmedizin Göttingen
Institut für Neuropathologie
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen

Universitätsklinikum Dresden
Zentrum für klinische Neurowissenschaften
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Redaktion

Dr. Christina Engel
KW medipoint, Bonn

Satz

Susanna Mokoß,
Stefanie Jungbluth
KW medipoint, Bonn

Veranstalter

CME medipoint, München

**Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.**

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Was zählt **nicht** zu den Merkmalen eines idealen Biomarkers?
 - a. Binäres System
 - b. Nicht-invasive Nachweismethode
 - c. Hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des Nachweisverfahrens
 - d. Schnelles und kostengünstiges Nachweisverfahren
 - e. Hohe Sensitivität bei niedriger Spezifität

2. Welche Aussage zu Biomarkern bei der Multiplen Sklerose (MS) ist **richtig**?
 - a. *Imaging*-Biomarker spielen derzeit keine Rolle bei der Diagnose und beim Therapie-Monitoring.
 - b. Bei den meisten etablierten molekularen Biomarkern handelt es sich um DNA.
 - c. Für den Nachweis molekularer Biomarker eignen sich besonders Blut und Liquor.
 - d. Der Nachweis molekularer Biomarker im Blut spiegelt am besten die Veränderungen im ZNS wider.
 - e. Der Nachweis im Liquor sollte bei gleicher Eignung dem Nachweis im Blut vorgezogen werden.

3. Welche Aussage zu molekularen Biomarkern für die MS-Diagnose ist **richtig**?
 - a. Oligoklonale Banden (OKB) sind bei mehr als 95 % der MS-Patienten im Liquor nachweisbar.
 - b. OKB sind hochspezifisch für die MS.
 - c. OKB können nicht den Nachweis der zeitlichen Dissemination ersetzen.
 - d. Ein Immunglobulin (Ig) G-Index $> 0,5$ weist auf das Vorliegen einer MS hin.
 - e. Die Sensitivität des IgG-Index ist höher als die der OKB.

4. Welcher Biomarker wird für die Differenzierung zwischen MS und **Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen** genutzt?
 - a. OKB
 - b. Masern-Röteln-Varizella-Zoster (MRZ)-Reaktion
 - c. Anti-Aquaporin-4-Antikörper
 - d. Anti-MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein)-Antikörper
 - e. Antinukleäre Antikörper

5. Welche Aussage zu molekularen Biomarkern für die MS-Diagnose ist **falsch**?
 - a. Eine positive MRZ-Reaktion spricht für eine intrathekale B-Zell-Antwort.
 - b. Für den Nachweis von Anti-Aquaporin-4-Antikörpern werden zellbasierte Assays empfohlen.
 - c. Bei der pädiatrischen MS ist die Prävalenz von Anti-MOG-Antikörpern höher als bei erwachsenen MS-Patienten.
 - d. Anti-MOG-Antikörper werden derzeit im Rahmen der MS-Diagnose routinemäßig in der klinischen Praxis bestimmt.
 - e. Antinukleäre Antikörper weisen auf Kollagenosen hin und dienen der Differenzialdiagnose.

6. Welche Aussage zu Biomarkern für die MS-Prognose ist **richtig**?

- a. IgG-OKB sind ein prognostischer Faktor für die Konversion vom klinisch isolierten Syndrom (KIS) zur MS.
- b. Es konnte kein Zusammenhang zwischen IgG-OKB und einem erhöhten Risiko für die Konversion vom radiologisch isolierten Syndrom zur MS gezeigt werden.
- c. Hohe Chitinase-3-like-1-Konzentrationen waren in einer Studie mit einer langsameren Behinderungsprogression verbunden.
- d. Die Konzentration der Neurofilament leichten Kette (NFL) im Liquor ist bei MS-Patienten und Gesunden etwa gleich.
- e. Die Serum-NFL-Konzentration zeigte bislang keine Korrelation mit der MRT-Aktivität oder dem Behinderungsgrad.

7. Welche Aussage zu NFL ist **richtig**?

- a. Die SIMOA (*single-molecule array*)-Nachweismethode für NFL ist weniger sensitiv als ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) oder Elektrochemilumineszenz.
- b. NFL sind unempfindlich gegenüber den üblichen Lagerbedingungen.
- c. Es besteht keine Assoziation der im Liquor und Serum gemessenen NFL-Werte.
- d. Im Durchschnitt nimmt die NFL-Menge im Liquor in Folge bestimmter verlaufsmodifizierender Therapien zu.
- e. Im Serum bleibt die NFL-Konzentration nach einer Therapie mit Natalizumab, Fingolimod oder Mitoxantron unverändert.

8. Welcher molekulare Biomarker eignet sich **nicht** für das Monitoring des Therapieansprechens?

- a. Neutralisierende Antikörper gegen Interferon (IFN)- β
- b. Neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab
- c. NFL
- d. C-X-C-Motiv-Chemokin-13
- e. Anti-John-Cunningham-Virus (JCV)-Antikörper

9. Welche Aussage zu neutralisierenden Antikörpern ist **falsch**?

- a. Der Nachweis neutralisierender Antikörper erfolgt im Liquor.
- b. Bis zu 40% der mit IFN- β behandelten MS-Patienten bilden neutralisierende Antikörper.
- c. Neutralisierende Antikörper gegen IFN- β werden zumeist während der ersten zwei Behandlungsjahre gebildet.
- d. Neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab entstehen in >90% der Fälle innerhalb von drei Behandlungsmonaten.
- e. Neutralisierende Antikörper vermindern die Wirksamkeit von IFN- β und Natalizumab.

10. Welche Aussage zu Biomarkern für Therapie-Nebenwirkungen ist **falsch**?

- a. Bei einigen MS-Therapien ist das Risiko einer *Varizella-Zoster-Virus* (VZV)-Reaktivierung erhöht.
- b. Vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod, Alemtuzumab und Cladribin sollte ein ausreichender Anti-VZV-Antikörper-Titer sichergestellt werden.
- c. Anti-JCV-Antikörper sind ein Biomarker für das Risiko einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei der Therapie mit Natalizumab.
- d. Anti-JCV-Antikörper erlauben auch eine PML-Risikoabschätzung bei anderen verlaufsmodifizierenden Therapien.
- e. Die Eignung der L-Selektin-Expression als Biomarker für das PML-Risiko muss noch validiert werden.

Multiple Sklerose – Modul 7: Molekulare Biomarker

VNR: 2760909007881340016 | Gültigkeit: 30.05.2018 – 30.05.2019

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Fax-Nr. 0911 - 37 82 01 44

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
▪	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.			ja			nein

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen.